

本資料はRMPの一環として位置付けられた資料です

# カヌマ<sup>®</sup>点滴静注液20mg 安全性に関する注意

監修：一般財団法人 脳神経疾患研究所 先端医療研究センター  
東京慈恵会医科大学 名誉教授  
衛藤 義勝 先生



- 必ずお読みください。特にご注意ください副作用やその他の安全性のリスクについてご説明しています。
- 記載情報が安全管理のための全ての方法・処置等を網羅しているわけではありません。



## 目次

---

カヌマ <sup>®</sup> を投与するにあたって、 安全対策として特にご注意いただきたいこと	1
卵アレルギーを有する患者さんへの使用	2
アナフィラキシーを含む過敏症	4
抗セベリパーゼ アルファ抗体産生	9
ドラッグインフォメーション	10



## カヌマ®を投与するにあたって、 安全対策として特にご注意いただきたいこと

添付文書の「使用上の注意」の項をご参照ください

### はじめに

- ここでは、本剤の投与にあたって、特にご注意いただきたい下記の事項についてご説明しています。
  - ・ 卵アレルギーを有する患者さんへの投与
  - ・ アナフィラキシーを含む過敏症
  - ・ 抗セベリパーゼ アルファ抗体産生
- 本文書の記載情報が、安全管理のための全ての方法・処置等を網羅しているわけではないことにご留意ください。



## 卵アレルギーを有する患者さんへの使用

添付文書の「使用上の注意」の項をご参照ください

### 概説

- 本剤は、組換えDNA技術でトランスジェニックニワトリ(*Gallus gallus*)の卵白から製造されるヒトリソーム酸性リパーゼで、トランスジェニックニワトリの卵白に由来します。
- 本剤の臨床試験では、卵に対し過敏症を有する患者さんは対象から除外されています。

### ご注意ください

- 重度の卵アレルギーを有する患者さんでは、本剤使用のリスクとベネフィットを考慮する必要があります。
- 投与前に重度の卵アレルギー症状を呈した病歴の有無を必ずご確認ください。
  - ▶ 重度の卵アレルギーの症状(参考)
    - ・ 循環状態の変化
    - ・ 血管浮腫
    - ・ 呼吸困難
    - ・ 消化器症状(嘔吐の反復)
    - ・ エピネフリンや他の救急処置が必要となった患者さん
- 卵アレルギーの診断(参考)
  - ▶ 食物アレルギーの診断のための検査
    - ・ 血中抗原特異的IgE抗体価、皮膚テスト
  - ▶ 確定診断：食物経口負荷試験(専門の医師が誘発症状への緊急対応が十分に可能な状況で行うべき)

## 対応および処置等

- 卵または卵を含んだ食物を摂取したのちに蕁麻疹を経験した患者さん
  - ▶ 投与後少なくとも30分はアレルギー反応の有無を観察する。
- 卵または卵を含んだ食物を摂取したのちに重度のアレルギー反応を経験した患者さん
  - ▶ アナフィラキシーへの処置を準備する(次項、「アナフィラキシーを含む過敏症」を参照してください。)
    - ・ 気道の確保
    - ・ その他、呼吸・循環系のモニタリング
    - ・ アドレナリンの投与
    - ・ 抗ヒスタミン薬の投与
    - ・ 副腎皮質ステロイド薬投与
    - ・ 気管支拡張薬の投与、など

## 参考文献

- ・ 海老澤元宏, 食物アレルギー, 今日の診断指針 第7版: pp1278-1281, 医学書院 2015
- ・ 岡田保誠, アナフィラキシーショック, 今日の治療指針 2015年版: pp26-27, 医学書院 2015
- ・ 海老澤元宏 ほか, 食物アレルギー診療の手引き2014, 厚生労働省 2014
- ・ CDC, Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP)- United States, 2012-13 Influenza Season

# アナフィラキシーを含む過敏症

添付文書の「使用上の注意」の項をご参照ください

## 概説

本剤はたん白質製剤で、ニワトリの卵白から製造されるヒトリソーム酸性リパーゼです。したがって重度の卵アレルギーを持つ患者さんを含め、アナフィラキシーショックなど重度のアレルギー反応が起こる可能性があります。薬剤投与にともなうアナフィラキシーショックは通常、投与開始後5-30分程度(時に数時間)で全身性皮膚症状(蕁麻疹、そう痒、紅斑など)・粘膜症状、呼吸器症状(呼吸困難、喘鳴など)、循環器症状〔血圧低下、末梢循環不全症状(脱力、意識障害、失禁など)〕が発現する致死的な病態です。アナフィラキシーショック以外のinfusion associated reaction(IAR)も発現する可能性があります。臨床試験では比較的軽症な過敏症(皮疹や蕁麻疹)からアナフィラキシーまで、さまざまな重症度のIARが発現しました。

## 本剤の臨床試験でみられたアナフィラキシーを含む過敏症(IAR)の概要

### ● アナフィラキシーおよび重症過敏症

症 状：胸部不快感、結膜充血、呼吸困難、全身性そう痒性発疹、充血、眼瞼浮腫、鼻漏、呼吸窮迫、呼吸促迫、頻脈

発現時期：投与中(開始から10-90分)が主でしたが、帰宅後の投与開始9時間後に発現した被験者もありました。

対 応：本剤投与の中断・中止および抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイド、解熱剤、エピネフリンのネブライザー投与、酸素補給および輸液により全例でアナフィラキシーおよび重症過敏症からの回復がみられました。

本剤の再投与：臨床試験でアナフィラキシーや重症過敏症を呈した被験者に対する再投与にあたって、前処置として、抗ヒスタミン剤(クレマスチン、クロルフェニラミンなど)およびアセトアミノフェンの投与、あるいは、これらに加えてヒドロコルチゾンの投与がなされたうえで、通常よりも遅い速度で本剤が投与されています。これらの前処置がなされた場合でも投与開始後に重症過敏症を呈して、本剤投与の中止、ヒドロコルチゾンおよび抗ヒスタミン剤の追加投与が必要とされた被験者もありました。

### ● 重症ではない過敏症

症 状：そう痒症、発疹、湿疹、蕁麻疹、腹痛、悪心、嘔吐、喉頭浮腫、下痢、悪寒、発熱、蒼白、頻脈、高血圧、浮腫、激越、易刺激性

発現時期：投与中および投与開始から4時間以内が主な発現時期ですが、投与開始から4時間を超えて、あるいは48時間以降に症状が現れた被験者もありました。

## ご注意いただきたいこと

早期発見および早期治療が重要です。

- 症状の重症度によって必要に応じて十分観察するようにしてください。
- 本剤投与時には注意深く全身状態を観察し、過敏症症状がみられた場合は、本剤の投与の途中であれば過敏症の重症度に応じて、投与速度を遅くする、あるいは投与を中断・中止するなどしてください。そのうえで、ただちに適切な処置を行ってください。
- 投与終了後30分程度は院内に留まるようにご指導ください。
- 観察中に異常がみられずに、患者さんを帰宅させる場合でも、下記の「発症早期の症状」のような異常が現れた場合は速やかに連絡するようご指導ください。
  - ▶ 臨床試験で、帰宅後(投与開始の9時間後)に重症の過敏症を発現した被験者もありました。
- 患者さんを帰宅させる際には、過敏症発症に備え、抗ヒスタミン剤およびアセトアミノフェンなどを頓服用として処方することをご考慮ください。

## アナフィラキシーおよび重症過敏症の早期発見のポイント

- 好発時期：投与開始直後から5分以内に生じることがあり、一般に30分以内に症状が現れることが多いとされています。しかしながら本剤の臨床試験では、投与開始から90分後の投与中あるいは、帰宅後で投与開始の9時間後の発現もあったことにご留意ください。
- 患者側のリスク因子：他の薬剤でのアレルギー反応、食物アレルギー（本剤では特に卵）、喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、アナフィラキシーなどの既往・合併
- 発症早期の症状：
  - ▶ 全身性皮膚症状(蕁麻疹やそう痒感、紅斑・皮膚の発赤など)
    - ・ 初発症状のことが多く、最も重要な早期症状
  - ▶ 消化器症状(胃痛、吐気、嘔吐、下痢など)
  - ▶ 眼症状(視覚異常、視野狭窄など)
  - ▶ 呼吸器症状(嘔声、鼻閉、くしゃみ、咽喉頭のそう痒感、胸部絞扼感、犬吠様咳嗽、呼吸困難、喘鳴、チアノーゼなど)
  - ▶ 循環器症状(動悸、頻脈、不整脈、血圧低下など)
  - ▶ 精神神経症状(不安感、恐怖感、意識混濁など)



## アナフィラキシーおよび重症過敏症の早期治療

- 本剤投与中の場合は直ちに中止
- 血管確保(輸液:生理食塩水、リンゲル液、低分子デキストランなど)
- ただちに血圧測定、パルスオキシメーターによる動脈血酸素分圧測定
- 呼吸器症状がみられる場合
  - ▶ 必要に応じて気道の確保
  - ▶ 0.1%アドレナリンの筋肉内注射またはアドレナリン自己注射製剤の投与
    - ・ 0.1%アドレナリンの筋肉内注射  
小児: 0.01mL/kg(最大0.3mL)  
成人: 通常 0.3~0.5mL
    - ・ アドレナリン自己注射製剤の投与  
体重15~30kg: 0.15mg製剤  
体重 30kg以上: 0.3mg製剤
  - ▶ 副腎皮質ステロイド剤点滴
    - ・ ヒドロコルチゾン 100~200mg(小児: 5mg/kg)
    - ・ メチルプレドニゾロン 40mg(小児: 1mg/kg)を6~8時間間隔
- 循環動態の維持: ショック症状の出現、収縮期血圧の20mmHg以上の低下、収縮期血圧90mmHg以下のショック症状
  - ▶ 最初の5分間で生理食塩水5~10mL/kgを急速輸液
  - ▶ リンゲル液などに変更して輸液を継続
  - ▶ 必要に応じ、ドパミンの投与(2~20 $\mu$ g/kg/分)
- 皮膚・消化器症状
  - ▶ 抗ヒスタミン薬(クロロフェニラミン、クレマスチン、ジフェンヒドラミンなど)の投与
  - ▶ H<sub>2</sub>ブロッカー(ラニチジンなど)の投与
- 発熱
  - ▶ アセトアミノフェン



### 重症ではない過敏症の早期治療

皮疹、蕁麻疹などの過敏症症状がみられた場合は以下をご考慮ください。

- 本剤の投与速度を遅くする。
- 抗ヒスタミン剤の投与。
- 重症化への備え(前記「アナフィラキシーおよび重症過敏症の早期治療」を参照)。

### 本剤の再投与の際の再発予防

- 本剤の再投与の要否については、ベネフィットとリスクを考慮の上で判断ください。
- 過敏症を呈した患者さんへ再投与を行う場合
  - ▶ 抗ヒスタミン剤の前投与。
  - ▶ 必要と判断される場合は「アナフィラキシーおよび重症過敏症の早期治療」の項に準じて前処置を行い、アナフィラキシー発現時の早期対応をご準備の上、本剤の投与を開始してください。
    - ・ 前処置
      - 血管確保
      - 副腎皮質ステロイドの投与
      - 抗ヒスタミン剤の投与
      - アセトアミノフェンの投与
    - ・ 早期対応の準備
      - アドレナリン投与の準備
      - その他、呼吸・循環管理の準備



## 再発予防のための一般的事項

- アナフィラキシーを含む過敏症の病歴(原因薬剤名を含め)を第三者に明確にできるようなカードなどを提供。
- アレルギー専門医への紹介
  - ▶ 原因の精査
  - ▶ 患者・家族教育
  - ▶ アドレナリン自己注射システムの導入・教育
    - ・ 必要時には、アドレナリン自己注射製剤(エピペン)の交付

## 参考文献

- ・ 土肥真, アナフィラキシーショック, 今日の診断指針 第7版, pp.1271-1273, 医学書院 2015
- ・ 岡田保誠, アナフィラキシーショック, 今日の治療指針 2015年版: pp26-27, 医学書院 2015
- ・ 中村晃一郎, 薬物アレルギー, 今日の治療指針 2015年版: pp785-786, 医学書院 2015
- ・ 申請時評価資料.
- ・ 社内資料: Day 120 Safety Update Report.
- ・ 福田 健, 海老澤 元宏 ほか, 重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー, 厚生労働省 2008

## 抗セベリパーゼ アルファ抗体産生

### 概説

本剤はたんぱく質製剤であり、臨床試験で抗セベリパーゼ アルファ抗体、および中和抗体の産生がみられています。臨床試験の結果から抗体の産生が有効性および安全性に大きな影響を与えないと示唆されますが、検討対象例数が少ないため確定的ではありません。

### ご注意ください

抗セベリパーゼ アルファ抗体が産生されている場合、効果の減弱、過敏反応などが生じるリスクがあります。

### 対応および処置等

- 現時点で抗体の産生を抑制する手段は明確ではありません。
- 効果の減弱や過敏反応など副作用が疑われた場合の抗セベリパーゼ アルファ抗体の測定については、下記にお問い合わせください。

【お問合せ先】

**アレクシオン ファーマ合同会社**

メディカルインフォメーションセンター

フリーダイヤル：0120-577-657

受付時間：9:00～18:00(土日祝日及び当社休業日を除く)



セベリパーゼ アルファ KANUMA® for Intravenous Infusion 20mg

セベリパーゼ アルファ(遺伝子組換え)点滴静注製剤
特定生物由来製品、創薬、処方箋医薬品(注)注意-医師等の処方箋により使用すること

Table with 2 columns: 日本標準商品分類番号, 承認番号, 販売開始年月, 薬価基準収載年月

貯法: 凍結を避け、2~8℃で保存すること。有効期間: 24箇月

本剤は添加物としてヒト血液由来成分を含有しており、原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理等を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することができないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

1. 警告
本剤投与によりinfusion reactionのうち重篤なアナフィラキシーが発現することがあるので、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤なinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。[8.5, 9.1.1, 11.1.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

Table with 3 columns: 販売名, 有効成分, 添加剤

注) 遺伝子組換え技術によりトランスジェニックワカメの卵白から製造される。

3.2 製剤の性状

Table with 2 columns: 販売名, 性状

4. 効能又は効果

ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症(コレステロールエステル蓄積症、ウォルマン病)

6. 用法及び用量

通常、セベリパーゼ アルファ(遺伝子組換え)として、1回体重1kgあたり1mgを2週に1回、点滴静注する。効果不十分な場合には、1回体重1kgあたり3mgを2週に1回又は週1回まで増量し、点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 日局生理食塩液で希釈したのちに投与すること。投与速度が速いとinfusion reactionが発現しやすいため、患者の状態を観察しながら、2時間以上かけて点滴静注すること。
7.2 コレステロールエステル蓄積症では、肝障害が急速に進行するような重症患者に限り、1回体重1kgあたり3mgを週1回投与まで増量することができる。
7.3 コレステロールエステル蓄積症には、1回体重1kgあたり3mg週1回投与を超える投与経験はなく、乳児期発症の急速進行性のウォルマン病には、1回体重1kgあたり5mg週1回投与を超える投与経験はない。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の使用にあたっては疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤が添加物として人血清アルブミンを含有しており、感染症発生の可能性をできる限り排除しているが、感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。
8.2 本剤の添加物である人血清アルブミンの原料となる血漿については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性であることを確認している。
8.3 添加物に使用している人血清アルブミンの現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去

することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。
8.4 現在までに本剤の投与により変異型クローンツェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない。
8.5 本剤はタンパク質製剤であり、アナフィラキシーショックが起こる可能性を否定できないため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
8.6 本剤の投与によりinfusion reaction(腹痛、発熱/体温上昇、悪寒、下痢、喉頭浮腫、悪心、蒼白、そう痒症、発疹、頻脈、蕁麻疹、嘔吐等)が発現することがある。

- 8.7 重度の過敏症が発現した場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行い、本剤投与の再開については、有益性と危険性を考慮し決定すること。
8.8 本剤の投与に際しては、アレルギー歴等について十分な問診を行うこと。
8.9 本剤の投与により抗体産生が予測されるため、定期的にセベリパーゼ アルファ(遺伝子組換え)に対する抗体検査を行うことが望ましい。
8.10 本剤投与後に一過性に脂質異常(血中コレステロール、トリグリセリドの上昇)の増悪が認められることがあるので留意すること。

- 9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者
9.1.2 卵又は卵製品に対する全身性の過敏症の既往歴のある患者
9.2 妊婦
9.3 授乳婦
9.4 高齢者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者
9.1.2 卵又は卵製品に対する全身性の過敏症の既往歴のある患者
9.2 妊婦
9.3 授乳婦
9.4 高齢者

11. 副作用

- 11.1 重大な副作用
11.1.1 アナフィラキシー(2.8%)
11.2 その他の副作用

Table with 3 columns: 副作用, 5%未満, 5%以上

Table with 3 columns: 副作用, 5%未満, 5%以上

14. 適用上の注意

- 14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 他剤との混注はしないこと。
14.1.2 各バイアルは1回限りの使用とする。
14.1.3 患者の体重に基づき、投与に必要なバイアル数を決めること。
14.1.4 算出した必要量のバイアルから本剤の投与量ととり、セベリパーゼ アルファ(遺伝子組換え)の最終濃度が0.1~1.5mg/mlとなるよう日局生理食塩液で希釈すること。

Table with 3 columns: 体重範囲(kg), 総投与量(mL), 1mg/kg点滴静注時, 3mg/kg点滴静注時

- 14.1.5 希釈後は、無色から微黄色又はわずかに白濁した液である。
14.1.6 本剤には保存剤が含まれていないことから、希釈後直ちに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

希釈後は、タンパク低結合性インラインフィルター(孔径0.2µm)を用いて投与すること。

19. 有効成分に関する理化学的見解

一般的名称: セベリパーゼ アルファ(遺伝子組換え)
Sebelipase Alfa (Genetical Recombination)
本剤: セベリパーゼ アルファは、トランスジェニックワカメの卵白中に産生される遺伝子組換えヒトリソゾーム酸性リパーゼであり、378個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質(分子量:約55,000)である。

20. 取扱い上の注意

- 20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。
20.2 本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号(ロット番号)、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、使用日から少なくとも20年間保存すること。

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

カヌマ点滴静注液20mg 1バイアル10mL

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アレクシオンファーマ合同会社
メディカル インフォメーション センター
〒108-0023
東京都港区芝浦3丁目1番1号
田町ステーションタワーN
TEL: 0120-577-657

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アレクシオンファーマ合同会社
〒108-0023
東京都港区芝浦3丁目1番1号
田町ステーションタワーN

